



Nefropatía IgA con proliferación extracapilar y ANCA positivos

J. Ara, J. Bonet, R. Rodríguez*, E. Mirapeix*, I. Agraz y R. Romero

Servei de Nefrologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. *Hospital Clínic. Barcelona. España.

RESUMEN

Presentamos un caso de nefropatía IgA diagnosticado por biopsia renal que presenta a los 2 años de seguimiento un empeoramiento de la función renal asociado histológicamente a un brote extracapilar. Las determinaciones inmunológicas practicadas en aquel momento revelaron la presencia de anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo (ANCA) positivos a títulos altos (P-ANCA anti-MPO IgA y P-ANCA anti-MPO IgG). La paciente inició tratamiento sustitutivo con hemodiálisis y un año más tarde recibió un trasplante de riñón de donante cadáver con buen resultado. A los dos años del mismo, se mantiene con un sedimento de orina normal, una proteinuria negativa y una función renal normal bajo tratamiento inmunosupresor pero se detectan de forma mantenida P-ANCA IgG e IgA positivos por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y títulos altos de IgG e IgA anti-MPO por ELISA. Creemos que la determinación de P-ANCA anti-MPO IgG, y en menor medida de P-ANCA anti-MPO IgA, en los casos de nefropatía IgA que presentan un empeoramiento rápido de la función renal puede indicar la existencia de un brote extracapilar de la enfermedad de base o de una vasculitis de pequeño vaso asociada, y confiere un mal pronóstico renal. El mantenimiento de P-ANCA positivos con títulos altos de IgG anti-MPO durante todo el seguimiento sugiere que la determinación secuencial que ANCA IgG en esta entidad no es útil en la monitorización de la actividad clínica.

Palabras clave: **Nefropatía IgA. ANCA. Proliferación extracapilar.**

IgA NEPHROPATHY WITH CRESCENTIC GLOMERULONEPHRITIS AND ANCA POSITIVE

SUMMARY

We present a case of IgA nephropathy diagnosed by renal biopsy that presents after 2 years of follow-up an impairment of the renal function associate histologically to a crescentic glomerulonephritis. The immunologic determinations showed of high titers of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) (P-ANCA IgG anti-MPO and P-ANCA IgA anti-MPO). The patient began treatment with haemodialysis and one year later she received a cadaveric kidney transplantation with good result. Two years later she had normal urine sediment, negative proteinuria, normal renal function but high titers of IgG and IgA PANCA anti-MPO. In summary, we believe that the determination ANCA in acute renal failure due to IgA neph-

Correspondencia: Dr. Jordi Ara
Servei de Nefrologia
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Carretera del Cañet s/n
Badalona, Barcelona (España)
E-mail: jara@ns.hugtip.scs.es

ropathy can indicate the existence of a IgA crescentic glomerulonephritis superimposed or an associated small vessel vasculitis and it confers a worse prognosis. The positive maintenance of IgG P-ANCA anti-MPO IgG anti-MPO titers during the course suggests that the sequential determination of ANCA in this entity is not useful to the monitoring of the clinical activity.

Key words: IgA nephropathy. ANCA. Crescentic glomerulonephritis.

INTRODUCCIÓN

La detección sérica de ANCA por IFI y su confirmación por ELISA reconociendo a los antígenos mieloperoxidasa (MPO) o proteinasa 3 (PR3) se considera de gran ayuda en el diagnóstico de los pacientes con sospecha de glomerulonefritis necrotizante con proliferación extracapilar secundaria a formas de vasculitis de pequeño vaso. Su sensibilidad diagnóstica oscila entre el 60-80% en función de la entidad estudiada y su especificidad está alrededor del 99%¹.

La nefropatía IgA no siempre tiene un curso benigno y en un tercio de los casos progresa hacia la insuficiencia renal crónica. Se ha descrito que existe un subgrupo de pacientes con esta enfermedad que presentan un deterioro rápido de la función renal que suele estar en relación con la aparición de necrosis tubular aguda², HTA maligna³ o de una glomerulonefritis rápidamente progresiva con proliferación extracapilar⁴⁻⁷.

La presencia de ANCA en los pacientes con nefropatía IgA o síndrome de Schonlein-Henoch es un tema de debate. Los ANCA que aparecen en estos enfermos pueden ser de tipo IgA o IgG. Hay algunos grupos que han detectado P-ANCA de tipo IgA en una amplia proporción de pacientes con síndrome de Schonlein-Henoch o con nefropatía IgA⁸⁻¹¹ pero en la mayoría de casos ha fracasado el intento de saber contra qué antígenos van dirigidos estos anticuerpos^{5,8,9,12}. Existe alguna referencia en la literatura en la cual los P-ANCA IgA reconocen a la MPO⁷. No se sabe con exactitud el significado clínico de los IgA ANCA en estos pacientes pero se ha visto que suelen ir asociados a formas de nefropatía IgA que cursan con afectación renal severa caracterizada por la presencia de proliferación extracapilar. Excepcionalmente se han descrito casos de pacientes con esta enfermedad que presentan P-ANCA anti-MPO de tipo IgG y éstos casos están constantemente asociados a la presencia histológica de semilunas epiteliales en porcentaje significativo. Finalmente sólo hemos encontrado 2 casos publicados en la literatura (búsqueda Pubmed) de glomerulonefritis rápidamente progresiva secundaria a una nefropatía IgA que presente P-ANCA anti-MPO IgG e IgA a títulos altos⁶⁻⁷.

Nosotros presentamos el caso de una paciente con una nefropatía IgA que presenta un empeoramiento irreversible de la función renal en el contexto de un brote extracapilar con detección paralela de ANCA anti-MPO de tipo IgA e IgG. Se discute el significado de los ANCA en la nefropatía IgA así como la idoneidad o no de su determinación secuencial durante el seguimiento clínico (diálisis y trasplante renal).

CASO CLÍNICO

Paciente de 18 años de edad, fumadora de 1 paquete al día. Como antecedentes patológicos de interés destacaban una meningitis meningocócica a los 2 años de edad que curó sin dejar secuelas neurológicas y un brote de anorexia nerviosa.

En una analítica de rutina practicada en 1996 por el médico de cabecera se le detectó microhematuria y proteinuria por lo que se remitió a la consulta externa de nefrología de nuestro hospital. Allí se constató una microhematuria de 100 hematíes por campo, una proteinuria de 3 g/l sin biología ni clínica de síndrome nefrótico y una función renal con creatinina de 123 micromoles/l y urea de 7 mmols/l. A la exploración física destacaba una hipertensión arterial (160/90) y no se hallaron otros datos de interés. El estudio inmunológico practicado (ANA, anti-DNA, complemento, dosificación de inmunoglobulinas) fue normal. Las serologías HbsAg, HIV, VHC y la serología luética fueron negativas. Se le practicó una biopsia ecodirigida. La microscopía óptica de la biopsia renal mostró 15 glomérulos, 7 de ellos esclerosados. A nivel glomerular se observó un discreto aumento mesangial, a expensas de células y matriz, y a nivel tubulo-intersticial se observó un infiltrado inflamatorio crónico denso. No se evidenciaron lesiones vasculares. El estudio de inmunofluorescencia mostró una positividad moderada para IgA con patrón mesangial. La paciente siguió controles en las consultas externas durante 2 años bajo tratamiento con antagonistas del calcio e IECAs (verapamilo y trandolapril) consiguiendo unos controles tensionales óptimos (PA < de 120/70 en la mayoría de determinaciones) pero persistiendo con

proteinuria nefrótica. La función renal se mantuvo estable durante estos 2 años.

A mediados de 1998 ingresó de nuevo por empeoramiento subagudo de la función renal (último trimestre) hasta creatinina de 499 micromoles/l con persistencia de la microhematuria y la proteinuria glomerular. Se decidió practicar una nueva punción biopsia renal ecodirigida. El estudio inmunológico realizado que incluía ANA, anti-DNA, complemento, dosificación de inmunoglobulinas, anticuerpos anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Sm fue normal o negativo. Se solicitaron ANCA IgG que fueron positivos con patrón P-ANCA en la IFI con especificidad MPO en el ELISA (155 UI). Se realizó también un test de IFI revelado con IgA que mostró la presencia de ANCA IgA con patrón perinuclear y un ELISA IgA que fue muy positivo (136 UI). La determinación de anticuerpos anti-PR3 por ELISA IgG e IgA fue negativa. La microscopía óptica de la biopsia renal mostró 7 glomérulos, 2 viables con lesiones caracterizadas por expansión de la matriz, y aumento en el número de células mesangiales y 2 con semilunas epiteliales y ruptura de la cápsula de Bowman. El resto de glomérulos estaban esclerosados. A nivel intersticial se observó una importante fibrosis intersticial con atrofia tubular. No se observaron lesiones vasculares ni necrosis del capilar glomerular. El estudio por técnica de inmunofluorescencia no resultó valorable por falta de material.

No se inició tratamiento inmunodepresor por la coexistencia de lesiones crónicas avanzadas y posteriormente la paciente inició hemodiálisis por clínica urémica. Un año más tarde se le practicó un trasplante renal de donante cadáver que resultó exitoso. Durante los 2 años de seguimiento del trasplante la paciente se ha mantenido con sedimento urinario normal, función renal normal y proteinuria negativa bajo tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A, mofetil micofenolato y corticoides en una primera etapa, y tacrolimus, mofetil micofenolato y corticoides posteriormente. Desde el punto de vista clínico la paciente está asintomática. Inmunológicamente se ha mantenido de forma persistente con P-ANCA IgG positivos por IFI y títulos altos de anti-MPO IgG por ELISA durante los 2 años trasplantada. La determinación P-ANCA anti-MPO IgA también se ha mantenido positiva a lo largo de todo el seguimiento aunque se observó un descenso de la concentración de los mismos durante la etapa del trasplante. La evolución de los ANCA durante el seguimiento se resume en la tabla I.

DISCUSIÓN

Los ANCA son autoanticuerpos, mayoritariamente de tipo IgG, dirigidos contra determinantes antigéni-

cos presentes en los gránulos lisosomales de los polimorfonucleares, fundamentalmente PR3 y MPO. Estos anticuerpos son fundamentales en el diagnóstico de las glomerulonefritis necrotizantes con proliferación extracapilar secundarias a formas de vasculitis sistémicas¹ y tienen un papel importante en el seguimiento clínico de los pacientes. Los títulos de ANCA (anti-PR3 y anti-MPO) correlacionan, aunque no invariablemente, con la actividad clínica vasculítica. Así, suelen ser positivos en el momento del diagnóstico y en la mayoría de recaídas, y generalmente se negativizan al cabo de un período variable después de inducida la remisión clínica¹³⁻¹⁵. Los ANCA se han implicado en la patogenia de las vasculitis de pequeño vaso como consecuencia de su capacidad para estimular la activación del polimorfonuclear induciendo su degranulación y posterior daño endotelial, así como por una más discutible acción a nivel endotelial estimulando la activación de dicha célula¹⁶.

En las biopsias renales de los pacientes con nefropatía mesangial de tipo IgA se pueden identificar algunas semilunas, especialmente si estos pacientes cursan con hematuria macroscópica, pero solo excepcionalmente se han descrito casos de glomerulonefritis IgA asociadas a proliferación extracapilar que cumplen criterios de glomerulonefritis rápidamente progresiva¹⁷⁻¹⁹. En una serie de casi cuatrocientos pacientes con nefropatía IgA sólo el 9/374 (2,2%) tenía entre un 30 y un 60% de glomérulos con proliferación extracapilar¹⁹. En un estudio realizado a partir de la revisión de 6.000 biopsias renales de pacientes con sospecha de glomerulopatía se constataron semilunas epiteliales en un 21% de pacientes con nefropatía IgA y en un 53% de pacientes con púrpura de Schonlein-Henoch. Finalmente, según otro estudio, un 10% de todos los pacientes con nefropatía IgA tienen proliferación extracapilar en más del 50% de los glómerulos analizados²⁰.

Los ANCA habitualmente determinados para el estudio de las vasculitis sistémicas son de tipo IgG pero en la nefropatía por depósitos de IgA y en la síndrome de Schonlein-Henoch se han descrito ANCA de tipo IgA en porcentajes variables que van desde el 25% hasta el 79% de los casos⁸⁻¹¹. Estos ANCA suelen ir asociados a formas graves de estas entidades que se manifiestan con proliferación extracapilar añadida a los hallazgos patológicos característicos. El significado de estos anticuerpos en estas enfermedades está por esclarecer pero se ha sugerido que, al igual como ocurre con la granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica y vasculitis limitada al riñón, su determinación secuencial podría ser de ayuda en la monitorización de la actividad clínica⁷. La especificidad contra la cual van dirigidos estos anticuerpos es un tema de debate pues en alguna serie se detec-

tan ANCA IgA con patrón perinuclear en la inmunofluorescencia pero el ELISA anti-MPO es negativo y en consecuencia la identificación del antígeno responsable no queda clara^{5,7}. Por este motivo existen autores que postulan que la positividad de la inmunofluorescencia para la detección de ANCA IgA sin poder identificar el antígeno responsable hay que considerarla un falso positivo de la técnica¹⁰ y otros autores sugieren que la presencia de estos anticuerpos es secundaria a un incremento de inmunocomplejos circulantes del tipo IgA-fibronectina⁹ o que la reacción IgA-MPO esté mediada por una anormal composición en carbohidratos de la molécula de IgA²¹. Nosotros presentamos un caso en el que se detectan P-ANCA con títulos altos de IgA e IgG anti-MPO en una nefropatía IgA. Los rasgos clínicos comunes que comparte este caso con los publicados previamente es la presentación en forma de deterioro agudo-subagudo de la función renal y la constatación de semi-lunas epiteliales en porcentaje significativo en la biopsia renal.

La identificación de ANCA de tipo IgG dirigidos contra la MPO en la nefropatía IgA es excepcional y su conocimiento se basa en casos clínicos aislados⁴⁻⁷. De forma constante se ha visto que la detección de este tipo de anticuerpos se relaciona con formas asociadas a intensa proliferación epitelial e insuficiencia renal importante. Se han descrito algunos casos asociados a la toma de propiltiouracilo, o asociados a embarazo o diabetes mellitus²²⁻²⁴. En todos estos casos es difícil saber si se trata de una nefropatía IgA con ANCA IgG o de la coexistencia de una nefropatía IgA con una poliangeitis microscópica o una vasculitis limitada al riñón. En nuestro caso no podemos asegurar si se trata de una nefropatía IgA con proliferación extracapilar y ANCA de tipo IgG (aunque no dispongamos de la inmunofluorescencia en tejido renal en la segunda biopsia) o una poliangeitis microscópica/vasculitis limitada al riñón con ANCA IgG anti-MPO positiva sobre una nefropatía IgA. Según nuestro punto de vista nos parece más probable la primera opción, dado que en ningún momento hemos identificado sintomatología atribuible a vasculitis ni hemos evidenciado necrosis del capilar glomerular en la biopsia renal. Además, la presencia de proliferación mesangial en las 2 biopsias practicadas (rara en las vasculitis asociadas a ANCA) y la determinación de IgA ANCA anti-MPO (que no se encuentra descrita en la vasculitis limitada al riñón ni en la poliangeitis microscópica) también apoyan esta hipótesis. La coexistencia de P-ANCA IgA y IgG anti-MPO en un paciente con enfermedad de Berger es extraordinariamente excepcional y sólo está descrita previamente en 2 casos⁶⁻⁷.

A diferencia de los que ocurre con las vasculitis sistémicas¹³⁻¹⁵, existen pocos datos sobre cual es la

relación entre los títulos de ANCA y la actividad clínica en las glomerulonefritis rápidamente progresivas secundarias a nefropatía IgA asociadas a ANCA. Allmaras y cols⁴ describieron 3 enfermos afectados de una nefropatía IgA con proliferación extracapilar y ANCA anti-MPO de tipo IgG. En 2 de ellos, el título de ANCA correlacionó con la actividad clínica en el período de tiempo estudiado (aproximadamente un año) y en el tercero no. Contrariamente Martin y cols.⁷ no encuentran ninguna relación entre la actividad clínica y el título de ANCA en el caso que analizan. En nuestro caso los IgG ANCA anti-MPO se han mantenido positivos a títulos altos lo largo de todo el seguimiento, tanto durante la etapa de hemodiálisis como durante el trasplante renal. Durante esta última etapa la paciente ha estado asintomática, con sedimento de orina normal, función renal normal, proteinuria negativa, dosificación de inmunoglobulinas con niveles de IgA normales y sin evidencia de recidiva de la enfermedad de base. Nosotros no hemos visto ninguna relación entre la concentración de IgG ANCA anti-MPO y la actividad clínica, y no sabemos qué importancia puede tener el mantenimiento de títulos altos de este anticuerpo en esta enfermedad. En la poliangeitis microscópica y en la granulomatosis de Wegener está aceptado que el mantenimiento de títulos altos de ANCA predispone a la recaída clínica y es un factor de mal pronóstico renal²⁵.

Disponemos de poca información sobre la importancia de los distintos regímenes de inmunosupresión sobre los títulos de ANCA en pacientes trasplantados y está referida casi por completo a pacientes con vasculitis asociadas a ANCA²⁶⁻²⁷. Parece claro que la presencia de ANCA positivos en el momento del trasplante renal no contraindica el acto quirúrgico y que con las pautas de tratamiento con ciclosporina A, algunos pacientes disminuyen el título de estos anticuerpos y tienen una tasa de recidivas baja²⁶. Solo existe una referencia en la literatura que estudia la evolución de los ANCA anti-MPO post-trasplante en un paciente afecto de una glomerulonefritis rápidamente progresiva secundaria a una nefropatía IgA ANCA anti-MPO positiva (IgG e IgA). El tratamiento inmunosupresor que recibía este enfermo era ciclosporina A, azatioprina y prednisona⁷. El examen retrospectivo de los sueros de este caso permitió ver que los ANCA de tipo IgG eran positivos en el momento del trasplante e iban decreciendo posteriormente hasta negativizarse durante el seguimiento. En nuestro caso, la paciente se ha mantenido con ANCA anti-MPO de tipo IgG a títulos altos durante los 2 años de trasplante sin presentar ningún dato de recidiva de la enfermedad de base ni de vasculitis paralela. Ésta es la prime-

ra referencia sobre la evolución del ANCA en un paciente trasplantado que como enfermedad de base tenía una nefropatía IgA con proliferación extracapilar asociada a IgG ANCA anti-MPO y que recibe tratamiento con la combinación de ciclosporina A-mofetil micofenolato-prednisona o tacrolimus-mofetil micofenolato-prednisona. A diferencia de nuestro caso, el paciente descrito por Martin y cols.⁷ presentó una recidiva de la enfermedad de Berger sobre el riñón trasplantado que coincidió con un aumento de los títulos de IgA ANCA anti-MPO⁷. Respecto a la evolución de los IgA ANCA anti-MPO en nuestro caso, durante los 2 primeros años del trasplante renal los títulos de ANCA descendieron de forma manifiesta pero no llegaron a negativizarse. Al no aparecer durante el seguimiento una recidiva de la enfermedad de base no podemos establecer con seguridad la utilidad de monitorizar la concentración de ANCA IgA de tipo MPO en esta entidad.

En resumen, presentamos un caso de nefropatía IgA con proliferación epitelial y ANCA IgG e IgA anti-MPO positivos. Creemos que la presencia de ANCA anti-MPO (IgG o IgA) en esta enfermedad se relaciona con formas clínicas de mal pronóstico renal como consecuencia de un brote extracapilar y recomendamos la determinación de estos anticuerpos en casos de nefropatía por depósitos de IgA que presente un empeoramiento rápido de la función renal. Nosotros no hemos encontrado relación entre la concentración de IgG ANCA anti-MPO y la actividad clínica y no podemos afirmar que sea necesario realizar determinaciones secuenciales de IgG ANCA en estos pacientes. Finalmente, nuestro caso no permite sacar conclusiones respecto a la necesidad de monitorizar los IgA ANCA anti-MPO como sugiere Martin y cols.⁷ pero hemos visto que los títulos de este anticuerpo disminuyen con el paso del tiempo en los pacientes trasplantados con esta patología que están asintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gasikin G, Lesavre P, Lüdeman J, Rasmussen N, Sinico RA, Wiik A, Van der Woude FJ: Diagnostic value of standardized assays for ANCA antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 53: 743-753, 1998.
2. Praga M, Gutiérrez V, Navas JJ y cols.: Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 28: 69-74, 1985.
3. Pérez-Fontán M, Miguel JL, Picazo ML y cols.: Idiopathic IgA nephropathy presenting as malignant hypertension. *Am J Nephrol* 6: 482-486, 1986.
4. Allmaras E, Novack R, Andrassy K, Waldherr R, Van der Woude F, Ritz E: Rapidly progressive IgA nephropathy with anti-myeloperoxidase antibodies benefits from immunosuppression. *Clin Nephrol* 48: 269-273, 1997.
5. Ronda N, Esnault VIM, Layward L, Sepe V, Allen A, Feehally J, Lockwood CM: Anti-neutrophil cytoplasm antibodies of IgA isotype in adult Schonlein-Henoch purpura. *Clin Exp Immunol* 95: 49-55, 1994.
6. Ramírez B, Rosen S, Niles J, Somers M: IgG antineutrophil cytoplasmic antibodies in IgA nephropathy: a clinical variant? *Am J Kidney Dis* 31: 341-344, 1998.
7. Martin SJ, Audrian MAP, Baranger T, Moreau A, Dantal J, Test A, Esnault V: Recurrence of immunoglobulin A nephropathy with IgA ANCA following renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 29: 125-131, 1997.
8. Haas M, Jafri J, Bartosh SM, Karp SL, Adler SG, Meehan SM: ANCA associated crescentic glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. *Am J Kidney Dis* 36: 709-718, 2000.
9. Sinico RA, Tadros M, Radice A, Pozzi C, Quarenghi M, Comotti M, Gregorini G, Castiglioni A, Arrigo G, d'Amico G: Lack of IgA ANCA in Henoch-Schonlein purpura and IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 73: 19-26, 1994.
10. Saulsbury FT, Kirkpatrick PR, Bolton WK: IgA anti-neutrophil cytoplasmic antibody in Henoch-Schonlein purpura. *Am J Nephrol* 11: 295-300, 1991.
11. Lim LCL, Taylor JG III, Schmidt JL, Folds JD, Wilman AS, Falk RJ, Jeanette JC: Diagnostic usefulness of antineutrophil cytoplasmic autoantibody serology. *Am J Clin Pathol* 111: 363-369, 1999.
12. Robson WLM, Leung AKC, Woodman RC: The absence of ANCA in patients with Schönlein-Henoch purpura. *Pediatr Nephrol* 8: 295-298, 1994.
13. Arranz O, Ara J, Rodríguez R, Quintó L, Font J, Mirapeix E, Darnell A: Comparison of anti-PR3 capture and anti-PR3 direct ELISA for detection of ANCA in long term follow-up of PR3-ANCA-associated vasculitis. *Clin Nephrol* 56: 295-301, 2001.
14. Ara J, Mirapeix E, Rodríguez R, Saurina A, Darnell A: Relationship between ANCA and disease activity in small vessel vasculitis with anti-MPO ANCA. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1667-1672, 1999.
15. Kyndt X, Reumaux D, Bridoux F, Tribout B, Bataile P, Hachulla E, Hatron PY, Duthilleul P, Ivanhille P: Serial measurements of ANCA in patients with systemic vasculitis; 106: 527-533, 1999.
16. Harper L, Savage C: Pathogenesis of ANCA associated vasculitis. *J Pathol* 190: 349-359, 2000.
17. Abuelo JG, Esparaza AR, Matarese RA, Endreny RG, Carvalho JS, Allagra SR: Crescentic IgA nephropathy. *Medicine (Baltimore)* 63: 396-406, 1984.
18. D'Amico G y cols.: *IgA mesangial nephrology* 16: 251-257, 1981.
19. D'Amico y cols.: Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients. *Medicine (Baltimore)* 64: 49-60, 1985.
20. Abe T y cols.: Participation of extracapillary lesions in progression of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 25: 7, 1986.
21. Coppo R, Cirina P, Amore A, Sinico RA, Radice A, Rollino C: Properties of circulating IgA molecules in Henoch-Schonlein purpura nephritis with focus on neutrophil cytoplasmic antigen (IgA binding IgA-ANCA): new insight into a debated tissue. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2269-2276, 1997.
22. Lui SL, Chan KW, Yip PS, Chan TM, Lai KN, Lo WK: Simultaneous occurrence of diabetic glomerulosclerosis, IgA nephropathy, crescentic glomerulonephritis, and MPO-ANCA antibody seropositivity in a Chinese patient. *Am J Kidney Dis* 40: E14, 2002.

23. Winters MJ, Hurley RM, Lirenman DS: ANCA-positive glomerulonephritis and IgA nephropathy in a patient on propylthiouracil. *Pediatr Nephrol* 17: 257-260, 1997.
24. Amir AR, Sheikh SS: ANCA-associated crescentic IgA glomerulonephritis in pregnancy. *J Nephrol* 15: 716-719, 2002.
25. Cohen Tervaert J: ANCA testing in monitoring the activity of the disease. *Kidney Blood Press Res* 26: 226-230, 2003.
26. Rostaing L, Modesto A, Oksman F, Cisterne JM, Le Mao G, Durand D: Outcome of patients with ANCA-associated vasculitis following cadaveric kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 29: 96-102, 1997.